

膜性肾病的研究进展

张惠紫, 苏华*

华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是具有共同的组织病理学模式的一种异质性疾病, 常表现为肾病综合征(nephrotic syndrome, NS), 是成人NS最常见的原因。MN的病因多样, 其发病机制尚未完全阐明, 但多认为与足细胞损伤有关, 靶抗原的发现为其发病机制、诊断和治疗提供了新的方向。本文总结了MN的病因、分类、靶抗原, 讨论其发病机制、病理特征等, 以期为MN的早期诊断及治疗提供新的见解。

关键词

膜性肾病, 靶抗原, 病理特征, 治疗

Advances in the Research of Membranous Nephropathy

Huizi Zhang, Hua Su*

Department of Nephrology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Membranous nephropathy (MN) manifests as a heterogeneous disease sharing a common histopathological pattern, frequently presenting as Nephrotic syndrome (NS), and stands as the predominant cause of NS among adults. The etiology of MN exhibits considerable diversity, and its pathogenesis remains incompletely elucidated, albeit the prevailing belief in its association with podocyte injury. Notably, the identification of target antigens has introduced novel dimensions to the understanding of MN's pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. This article

*通讯作者。

文章引用: 张惠紫, 苏华. 膜性肾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4352-4358.

DOI: 10.12677/acm.2024.142602

endeavors to comprehensively delineate the etiological spectrum, classification intricacies, and pertinent target antigens characterizing MN. Furthermore, it delves into the nuanced exploration of its pathogenesis and pathological attributes, thereby aiming to furnish novel perspectives conducive to the advancement of early diagnostic modalities and therapeutic interventions for MN.

Keywords

Membranous Nephropathy, Target Antigen, Pathological Features, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一种可由多种病因引发的一组临床症候群,主要表现为大量蛋白尿(>3.5 g/24h)、低蛋白血症(血浆白蛋白 < 30 g/L)、水肿、高脂血症及其他代谢紊乱相关问题[1],是肾小球疾病的常见表现之一。膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一个病理形态学诊断名词,其特征是肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)外侧、上皮免疫球蛋白及补体(统称为免疫复合物, immune complex, IC)沉积,伴 GBM 弥漫性增厚[2] [3]。MN 好发于中老年,男性多见,发病高峰年龄为 50~60 岁,是成人 NS 最常见的原因,也是肾移植后复发的主要肾小球疾病[4]。MN 常起病隐匿,70%~80%的病人表现为 NS,约 30%伴有镜下血尿,一般无肉眼血尿,易发生血栓栓塞并发症[5]。MN 的预后不一,约 30%的患者可自发缓解,约 30%的患者为持续性蛋白尿,约 30%的患者可进展为严重肾功能衰竭并需行肾脏替代治疗[6] [7] [8],故早期诊断 MN 及治疗尤为重要。

2. 膜性肾病的病因及分类

传统上根据病因将 MN 分为原发性 MN (primary MN, PMN)与继发性 MN (secondary MN, SMN) [9]。PMN 指在没有继发性疾病特征或病因的情况下对正常足细胞抗原在体液自身免疫反应的疾病亚型,约占 MN 病例的 70%~80% [10] [11]。SMN 指 MN 病变可能与其他全身/系统疾病或暴露相关,一旦去除疾病就可能恢复,包括在最常见的自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)、恶性肿瘤、感染(如病毒性肝炎)、移植抗宿主病、过敏反应或药物、毒物暴露等全身过程中出现的病例[10]。但随着 MN 靶抗原的识别和新的疾病表型的发现,传统的 MN 分类受到巨大挑战,目前的证据表明可以参照参与发病机制的靶抗原/抗体系统以及相关疾病来定义和分类 MN [12]。

3. 膜性肾病的靶抗原

对抗原的自身免疫反应导致 MN 的认识始于 1959 年,海曼建立了 Heymann 肾炎大鼠模型并鉴定出 Megalin 抗原[2],丰富了对 MN 起源和进化的认识; Bord 等人描述的种植抗原阳离子牛血清白蛋白(cationic bovine serum albumin, CBSA)可在兔模型中诱发 MN [13]。在过去的数十年中,发现了十多种 MN 相关性抗原,并在人类 MN 的候选抗原上取得了突破性进展。在患有 MN 的婴儿中,Debiec 等人检测到由缺乏中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP)的母亲产生的抗 NEP 抗体[14],这一发现实现了从动物实验到人类靶抗原发现的巨大跨越,并为后续鉴定成人 MN 相关的抗原奠定了基础。直到 2009 年,Beck 等人的研

究证实 M 型磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)特异性 IgG4 抗体存在于成人 PMN 患者血清中[15], 使得 PLA2R 成为第一个被证明的参与成人 PMN 的足细胞自身抗原, 约占 PMN 抗原的 70%; Tomas 等人在 2%~5% 的 PMN 患者中发现了含有 1 型血小板反应蛋白 7A 域(thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A)的抗体[16]。

激光显微切割肾小球和质谱分析的技术飞跃使得在剩余的 10%~20% 的 MN 病例中鉴定出了更多的抗原[17], 包括 2019 年发现的假定抗原外泌体糖基转移酶 1 和 2 (exostosin 1/2, EXT1/2) [18]、神经表皮生长因子样 1 型蛋白(neural epidermal growth factor-like 1, NELL1) [19], 2020 年发现的神经细胞粘附分子-1 (neural cell adhesion molecule 1, NCAM1) [20]、信号素 3B (semaphorin 3B, Sema3B) [21], 2021 年发现的原钙粘蛋白-7 (protocadherin 7, PCDH7) [22]、丝氨酸蛋白酶 high temperature requirement A1, HTRA1) [23]等。最近两年的研究陆续发现了一些最新的 MN 的靶抗原, 包括神经调节蛋白-1 (netrin G1, NTNG1) [24]、转化生长因子受体-3 (transforming growth factor beta receptor 3, TGFBR3) [25]、接触蛋白 1 (contactin 1, CNTN1) [26]、非典型钙粘蛋白 1 (atypical protocadherin FAT1, FAT1) [27]、神经源性神经营养因子(neuron-derived neurotrophic factor, NDNF) [28]以及前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin6 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 6, PCSK6)、分化簇 206 (cluster of differentiation 206, CD206)、癫痫相关的 6 同系物样 2 (seizure-related 6 homolog like 2, SEZ6L2)、利钠肽受体 3 (natriuretic peptide receptor 3, NPR3)、纤维胶蛋白 3 (ficolin 3, FCN3)、血管素 (vasorin, VASN)、早期内体抗原 1 (early endosome antigen 1, EEA1)和巨噬细胞刺激 1 (macrophage stimulating 1, MST1) [29]。靶抗原的发现使得 MN 的命名和分类方式发生迅速演变, 靶抗原相关性 MN 的分类方法为 MN 的特异性诊断、监测随访和精准治疗方法提供了新的思路。随着靶抗原的发现, 可以在患者的血清中监测到一些靶抗原相关抗体, 例如抗 PLA2R 抗体、抗 THSD7A 抗体, 它们可以作为 MN 的新型生物标志物辅助 MN 的诊断和分类, 其变化水平可以反映 MN 的病程、病情、缓解率、预后及转归[30]。

4. 膜性肾病的发病机制

MN 的发病机制较为复杂, 目前仍不完全清楚, 大多数学者认为免疫损伤是其发病的基本机制, 自身抗体与自身免疫的靶抗原反应形成免疫复合体是其主要诱因。循环抗体与足细胞的内源性完整膜蛋白抗原或种植在 GBM 上的外源性抗原结合导致 IC 的原位形成, 从上皮细胞膜脱落到 GBM 上皮细胞形成典型的 IC 沉积, 进一步激活补体途径[31], 产生膜攻击性复合物(Membrane attack complex, MAC), 病变过程中激活的细胞因子导致 GBM 细胞外基质成分改变, 引起 GBM 增厚, 使足细胞滤过屏障受损, 进而引起蛋白尿, 使病变进一步发展[32]。此外, 抗足细胞抗体可以直接影响靶抗原的功能, 足细胞通过提供内源性抗原来源或通过创造有利于包含外源性(非足细胞)抗原的 IC 沉积和累积的环境, 处于 MN 发病机制的中心[2]。然而, MN 中足细胞损伤的潜在机制尚不明确。有研究表明, 在特发性 MN 中, 足细胞的损伤可能是通过自噬缺陷和 p38MAPK/mTOR/ULK1ser757 通路的激活所致[33]。一些研究表明, MN 中足细胞的损伤与微小核糖核酸(microRNA, miRNA)相关[34] [35], 刘等人的研究发现 miR-130a-5p 的减少通过增加 PLA2R 的表达来诱导足细胞凋亡[36], 从而导致 MN 的病理机制。张等人的研究证明, C3a/C3aR (complement 3a/complement 3a receptor)通路的激活可损害肾小球的滤过屏障, 导致足细胞的表型变化和功能障碍, 在补体介导的 MN 的发病机制中发挥重要作用[37]。此外, 有学者提出在 MN 中 MAC 形成后, 可以促进细胞因子、蛋白激酶、磷脂酶等多种介质的释放, 从而影响足细胞的 DNA 完整性、细胞骨架的结构和功能、氧化还原等代谢途径[38] [39]。因此, 研究足细胞损伤的分子病理生理学机制可以为临床上延缓 MN 的进展提供有力的理论基础。

5. 膜性肾病的病理特征

5.1. 免疫荧光显微镜(Immunofluorescence Microscopy, IF)

IF 在检测早期沉积物方面通常比光学或电子显微镜更敏感, 显示免疫球蛋白和补体(以 IgG 和 C3 为主)沿毛细血管壁的外表面沉积, 合并靶抗原染色, 表现为典型的细颗粒状荧光[40]。

5.2. 光学显微镜(Light Microscope, LM)

在 MN 病程早期, LM 显示肾小球基本正常, 可仅有肾小球毛细血管襻僵硬, 没有沉积的证据; 病变典型时, GBM 弥漫性增厚, 可见钉突形成, 上皮下、钉突间可见嗜复红蛋白沉积[41]。

5.3. 电子显微镜(Electron Microscope, EM)

EM 下, GBM 增厚, 上皮细胞肿胀, 足突融合, GBM 与上皮细胞之间有大量电子致密沉积物(electron dense deposits, EDDs)形成[40]。根据 EM 表现, 可对 MN 进行 Ehrenreich-Churg 病理分期[40]。I 期: GBM 无明显增厚, 足突广泛融合, 上皮细胞下有散在的、小块的 EDDs。II 期: GBM 弥漫增厚, 上皮细胞下有较大块的 EDDs, GBM 反应性增生而形成钉突。III 期: EDDs 被增生的 GBM 所包绕, 形成链环状外观。IV 期: GBM 明显增厚, 大部分 EDDs 被吸收而出现大小、形状、密度不一的 EDDs 和透亮区。这些 EDDs 的积累和最终溶解的过程相对缓慢, 这有助于解释循环中自身抗体的变化与 PMN 临床表现之间的滞后关系。但目前大多数研究认为 MN 的病理分期和病程、治疗反应、临床预后并无直接的对应关系[40]。

5.4. PMN 与 SMN 的病理学差异

5.4.1. IF

PMN 显示沿 GBM 散在、球形、整体性、颗粒状的强烈 IgG 和 C3 沉积, 以 IgG4 亚型为主, 常有对应的抗原沉积; SMN 则显示明亮的 IgA、C1q、系膜染色, 以 IgG1 亚型为主; 狼疮性 MN 显示 IgG、IgA、C1q、C3 染色, 可有“全房”染色模式(IgG、IgA、IgM、C1q 和 C3)、内皮细胞中的管状颗粒内含物、系膜染色等肾小球外染色[11] [40] [41]。

5.4.2. LM

PMN 的 GBM 增厚改变是弥漫性和全局性的; 而 SMN 则为局灶性和节段性的[11] [41]。

5.4.3. EM

PMN 显示上皮下电子致密沉积物的形成; 此外, 系膜和/或内皮下存在电子致密沉积物、内皮细胞内有管状网状包涵体常提示 SMN [11] [40] [41]。

6. 膜性肾病的诊断

目前, 肾组织活检(包括 IF、LM、EM 检查)仍然是诊断 MN 的金标准, 构成了当前治疗的基础。当患者临床上表现为 NS, 且高度怀疑 MN 时应及时进行肾活检以明确诊断, 并注意寻找原发病因, 鉴别 PMN 与 SMN。此外, MN 靶抗原相关的循环抗体的检测, 对于 MN 的早期诊断与治疗也有提示意义。约 70% 的 PMN 患者血清中可检测到抗 PLA2R 抗体, 特异性较高[15]; 约 2%~5% 的 PMN 患者血清中可检测到抗 THSD7A 抗体[42]。血清学中循环抗体的检测可以作为辅助 MN 诊断的一种无创方法, 当检测到抗 PLA2R 抗体或抗 THSD7A 抗体时, 提示 PMN 的可能性极大。抗体水平低则提示患者的缓解率较高、疗效较好, 肾功能恶化的风险低, 复发率也较低[30], 有助于临床医生制定针对性的治疗方案。循环中抗

体的水平与患者蛋白尿的水平呈正相关, 但抗体水平的变化多早于临床蛋白尿的变化[30], 在治疗中可以监测抗体的变化水平从而判断治疗是否有效以及病人的病程转归。因此, 循环抗体的检测对于 MN 的早期诊断、临床治疗和预后监测具有重要意义。

7. 膜性肾病的治疗

根据 2021 年改善全球肾脏病预后指南(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) [43], MN 的治疗可分为对症治疗、免疫抑制治疗。

7.1. 对症治疗

针对年龄较轻、非肾病范围蛋白尿(<3.5 g/24h)、肾功能正常, 血浆白蛋白水平正常或轻度下降的患者, 临床上一般不主张使用免疫抑制治疗, 而是采取对症治疗。包括使用利尿剂控制蛋白尿及消肿, 血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, ACEI/ARBs)控制血压, 他汀类药物纠正脂代谢紊乱等[44]。当血清白蛋白降低显著(<25 g/L)时使用华法林抗凝治疗, 预防深静脉血栓的形成[45]。

7.2. 免疫抑制剂治疗

当对症治疗 6 个月以上, 患者的尿蛋白仍持续升高, 或肾功能恶化, 疾病进一步进展, 应考虑进行免疫抑制治疗[46], 包括烷化剂(环磷酰胺或苯丁酸氮芥)联合糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂(环孢素、他克莫司)单药治疗、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗、雷公藤多甙等[47] [48]。

8. 总结与展望

综上所述, MN 是引起成人 NS 最常见的病因, 也是根据肾活检检查诊断出的最常见的肾小球疾病之一, 它反映了肾小球损伤, 其发病机制涉及免疫系统异常、遗传因素和环境因素等, 需要进一步的研究来阐明。近年来人们在人类 MN 中发现了数十种靶抗原, 这些足细胞自身抗原和种植抗原的发现、分子水平上的补体激活等构成了 MN 的发病机制, 不同靶抗原相关性 MN 的临床病程、病理表现、治疗结果略有差异, 使得该病的分类、诊断、监测、预后和精准治疗取得了很大的进步。总之, 可以联合应用不同抗原相关性 MN 的肾组织活检的不同病理学特征和特异性抗体的血清学检测来诊断 MN 以及监测疾病的临床进展、疾病缓解和复发, 针对抗原、抗体实施靶向精准治疗。未来的研究可能聚焦于更深入的分子层面了解膜性肾病的发病机制和病理过程, 以及发展更创新的诊断和治疗方法。

参考文献

- [1] Zabala Ramirez, M.J., Stein, E.J. and Jain, K. (2023) Nephrotic Syndrome for the Internist. *Medical Clinics of North America*, **107**, 727-737. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.03.006>
- [2] Ronco, P. and Debiec, H. (2017) A Podocyte View of Membranous Nephropathy: From Heymann Nephritis to the Childhood Human Disease. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **469**, 997-1005. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2007-x>
- [3] Dantas, M., Silva, L.B.B., Pontes, B.T.M., et al. (2023) Membranous Nephropathy. *Brazilian Journal of Nephrology*, **45**, 229-243. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2023-0046pt>
- [4] Ronco, P. and Debiec, H. (2015) Pathophysiological Advances in Membranous Nephropathy: Time for a Shift in Patient's Care. *Lancet*, **385**, 1983-1992. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60731-0)
- [5] Starzynska-Kubicka, A., Perkowska-Ptasinska, A. and Gornicka, B. (2018) Membranous Glomerulonephritis—A Common, Unspecific Pattern of Glomerular Injury. *Polish Journal of Pathology*, **69**, 209-218. <https://doi.org/10.5114/pjp.2018.79540>
- [6] Polanco, N., Gutiérrez, E., Covarsí, A., et al. (2010) Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic

- Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 697-704. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080861>
- [7] MacTier, R., Boulton Jones, J.M., Payton, C.D., et al. (1986) The Natural History of Membranous Nephropathy in the West of Scotland. *Quarterly Journal of Medicine*, **60**, 793-802.
- [8] Cattran, D.C., Kim, E.D., Reich, H., et al. (2017) Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 995-1003. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015111262>
- [9] Glassock, R.J. (2021) Membranous Nephropathy: Classification Redux? *Mayo Clinic Proceedings*, **96**, 523-525. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.01.011>
- [10] Alsharhan, L. and Beck Jr., L.H. (2021) Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*, **77**, 440-453. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>
- [11] Safar-Boueri, L., Piya, A., Beck Jr., L.H., et al. (2021) Membranous Nephropathy: Diagnosis, Treatment, and Monitoring in the Post-PLA2R Era. *Pediatric Nephrology*, **36**, 19-30. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04425-1>
- [12] Pozdzik, A., Touzani, F., Brocheriou, I. and Corazza, F. (2019) Molecular Classification of Membranous Nephropathy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **28**, 336-344. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000516>
- [13] Adler, S.G., Wang, H., Ward, H.J., et al. (1983) Electrical Charge. It's Role in the Pathogenesis and Prevention of Experimental Membranous Nephropathy in the Rabbit. *Journal of Clinical Investigation*, **71**, 487-499. <https://doi.org/10.1172/JCI110793>
- [14] Debiec, H., Guignon, V., Mougnot, B., et al. (2002) Antenatal Membranous Glomerulonephritis Due to Anti-Neutral Endopeptidase Antibodies. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 2053-2060. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012895>
- [15] Beck Jr., L.H., Bonegio, R.G., Lambeau, G., et al. (2009) M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- [16] Tomas, N.M., Beck Jr., L.H., Meyer-Schwesinger, C., et al. (2014) Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 2277-2287. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409354>
- [17] Sethi, S. and Fervenza, F.C. (2023) Membranous Nephropathy-Diagnosis and Identification of Target Antigens. *Nephrology Dialysis Transplantation*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad227>
- [18] Sethi, S., Madden, B.J., Debiec, H., et al. (2019) Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **30**, 1123-1136. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018080852>
- [19] Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., et al. (2020) Neural Epidermal Growth Factor-Like 1 Protein (NELL-1) Associated Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **97**, 163-174. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.014>
- [20] Caza, T.N., Hassen, S.I., Kuperman, M., et al. (2021) Neural Cell Adhesion Molecule 1 Is a Novel Autoantigen in Membranous Lupus Nephritis. *Kidney International*, **100**, 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.016>
- [21] Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., et al. (2020) Semaphorin 3B-Associated Membranous Nephropathy Is a Distinct Type of Disease Predominantly Present in Pediatric Patients. *Kidney International*, **98**, 1253-1264. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.030>
- [22] Sethi, S., Madden, B., Debiec, H., et al. (2021) Protocadherin 7-Associated Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1249-1261. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020081165>
- [23] Al-Rabadi, L.F., Caza, T., Trivin-Avillach, C., et al. (2021) Serine Protease HTRA1 as a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1666-1681. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020101395>
- [24] Reinhard, L., Machalitz, M., Wiech, T., et al. (2022) Netrin G1 Is a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1823-1831. <https://doi.org/10.1681/ASN.2022050608>
- [25] Caza, T.N., Hassen, S.I., Kenan, D.J., et al. (2021) Transforming Growth Factor β Receptor 3 (TGFB3)-Associated Membranous Nephropathy. *Kidney 360*, **2**, 1275-1286. <https://doi.org/10.34067/KID.0001492021>
- [26] Le Quintrec, M., Teisseyre, M., Bec, N., et al. (2021) Contactin-1 Is a Novel Target Antigen in Membranous Nephropathy Associated with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Kidney International*, **100**, 1240-1249. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.014>
- [27] Sethi, S., Madden, B., Casal Moura, M., et al. (2022) Hematopoietic Stem Cell Transplant-Membranous Nephropathy Is Associated with Protocadherin FAT1. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1033-1044. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021111488>
- [28] Sethi, S., Madden, B., Casal Moura, M., et al. (2023) Membranous Nephropathy in Syphilis Is Associated with Neu-

- ron-Derived Neurotrophic Factor. *Journal of the American Society of Nephrology*, **34**, 374-384. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000061>
- [29] Caza, T.N., Storey, A., Hassen, S.I., *et al.* (2023) Discovery of Seven Novel Putative Antigens in Membranous Nephropathy and Membranous Lupus Nephritis Identified By Mass Spectrometry. *Kidney International*, **103**, 593-606. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.01.001>
- [30] Burbelo, P.D., Joshi, M., Chaturvedi, A., *et al.* (2020) Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 208-217. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019050538>
- [31] Kistler, A.D. and Salant, D.J. (2023) Complement Activation and Effector Pathways in Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **105**, 473-483. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.035>
- [32] Liu, W., Huang, G., Rui, H., *et al.* (2022) Course Monitoring of Membranous Nephropathy: Both Autoantibodies and Podocytes Require Multidimensional Attention. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article ID: 102976. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102976>
- [33] Yang, L., Wu, Y., Lin, S., *et al.* (2021) SPLA2-IB and PLA2R Mediate Insufficient Autophagy and Contribute to Podocyte Injury in Idiopathic Membranous Nephropathy by Activation of the P38MAPK/MTOR/ULK1 (Ser757) Signaling Pathway. *FASEB Journal*, **35**, e21170. <https://doi.org/10.1096/fj.202001143R>
- [34] Chen, W., Lin, X., Huang, J., *et al.* (2014) Integrated Profiling of MicroRNA Expression in Membranous Nephropathy Using High-Throughput Sequencing Technology. *International Journal of Molecular Medicine*, **33**, 25-34. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1554>
- [35] He, W., Zhang, J., Yuan, S., *et al.* (2021) Integrative Analysis of MiRNA-MRNA Network in Idiopathic Membranous Nephropathy by Bioinformatics Analysis. *PeerJ*, **9**, e12271. <https://doi.org/10.7717/peerj.12271>
- [36] Liu, D., Liu, F., Wang, X., *et al.* (2018) MiR-130a-5p Prevents Angiotensin II-Induced Podocyte Apoptosis by Modulating M-Type Phospholipase A2 Receptor. *Cell Cycle*, **17**, 2484-2495. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1542901>
- [37] Zhang, Q., Bin, S., Budge, K.L., *et al.* (2024) C3aR-Initiated Signaling Is a Critical Mechanism of Podocyte Injury in Membranous Nephropathy. *JCI Insight*, **9**, e172976. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.172976>
- [38] Nangaku, M., Shankland, S.J. and Couser, W.G. (2005) Cellular Response to Injury in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 1195-204. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004121098>
- [39] Cunningham, P.N. and Quigg, R.J. (2005) Contrasting Roles of Complement Activation and Its Regulation in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 1214-1222. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005010096>
- [40] Lerner, G.B., Virmani, S., Henderson, J.M., *et al.* (2021) A Conceptual Framework Linking Immunology, Pathology, and Clinical Features in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **100**, 289-300. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.028>
- [41] Cai, Q. and Hendricks, A.R. (2020) Membranous Nephropathy: A Ten-Year Journey of Discoveries. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **37**, 116-120. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.01.001>
- [42] Tesar, V. and Hruskova, Z. (2021) Autoantibodies in the Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 593288. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593288>
- [43] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- [44] Ronco, P., Beck, L., Debiec, H., *et al.* (2021) Membranous Nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00303-z>
- [45] Sexton, D.J., De Freitas, D.G., Little, M.A., *et al.* (2018) Direct-Acting Oral Anticoagulants as Prophylaxis against Thromboembolism in the Nephrotic Syndrome. *Kidney International Reports*, **3**, 784-793. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.02.010>
- [46] Raza, A. and Aggarwal, S. (2021) Membranous Glomerulonephritis. StatPearls, Treasure Island.
- [47] Fernandez-Juarez, G., Rojas-Rivera, J., Logt, A.V., *et al.* (2021) The STARMEN Trial Indicates That Alternating Treatment with Corticosteroids and Cyclophosphamide Is Superior to Sequential Treatment with Tacrolimus and Rituximab in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **99**, 986-998. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.014>
- [48] Ronco, P., Plaisier, E. and Debiec, H. (2021) Advances in Membranous Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 607. <https://doi.org/10.3390/jcm10040607>